

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2007

EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 56 comprimés : CIP : 359 553-1
Boîte de 100 comprimés : CIP : 564 933-7

EBIXA 10 mg/g, solution buvable en gouttes
Flacon de 50 g : CIP : 359 556-0

Laboratoire LUNDBECK

Mémantine chlorhydrate

Liste I
Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :
- prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
- médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM initiale (procédure européenne centralisée) : 15 mai 2002.
Date des derniers Rectificatifs AMM : 15 novembre 2005 (extension d'indication octroyée par l'EMEA au traitement des patients ayant une forme modérée de la maladie d'Alzheimer) et 27 avril 2006**.**

Motif de la demande :
- modification des conditions d'inscription : inscription Sécurité sociale (B/56 et sol buvable) et Collectivités (tous les conditionnements) dans l'extension d'indication chez les patients ayant une forme modérée de la maladie d'Alzheimer.

Direction de l'évaluation des Actes et Produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mémantine (chlorhydrate)

1.2. Indications

Traitement des patients atteints d'une forme **modérée** à sévère de la maladie d'Alzheimer.

(Rappel : ancien libellé d'indication : traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer).

1.3. Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient.

Adultes : **La dose quotidienne maximale est de 20 mg**. Pour réduire le risque d'effets indésirables, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des 3 premières semaines en procédant comme suit :

- **le traitement doit débuter à 5 mg par jour** (un demi-comprimé le matin ou 10 gouttes) durant la première semaine.
- la deuxième semaine, la dose passe à 10 mg par jour (un demi-comprimé ou 10 gouttes deux fois par jour)
- la troisième semaine, une dose de 15 mg par jour est recommandée (un comprimé ou 20 gouttes le matin, et un demi-comprimé ou 10 gouttes l'après-midi).

A partir de la 4ème semaine, le traitement peut être poursuivi à la dose d'entretien recommandée, soit 20 mg par jour (un comprimé ou 20 gouttes deux fois par jour).

Personnes âgées : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (10 mg deux fois par jour) comme décrit ci-dessus.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : la sécurité et l'efficacité de la mémantine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été démontrées.

Insuffisance rénale :

- patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (taux sérique de créatinine jusqu'à 130 µmol/l maximum) : aucune réduction de dose nécessaire
- patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73m^2) : réduction de la dose à 10 mg par jour.
- patients ayant une insuffisance rénale sévère : aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique : il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

N : Système nerveux
N06 : Psychoanaleptiques
N06D : Médicaments contre la démence
N06DX: Autres anti-démentiels
N06DX01 Mémantine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Dans les formes modérées de la maladie : néant.

Note. La mémantine (EBIXA) est un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate ce qui la distingue par son mécanisme d'action des médicaments à effet anti-cholinestérasique

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (médicaments « anti-cholinestérasiques ») indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans les formes **légères** à **modérément sévères** :

- donépézil (ARICEPT)
- galantamine (REMINYL et REMINYL LP)
- rivastigmine (EXELON)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données d'efficacité dans les formes modérées de la maladie

Le laboratoire a présenté les résultats :

- de trois études cliniques comparatives versus placebo d'une durée de 6 mois réalisées chez des patients ayant une forme légère à modérée de la maladie (score MMSE à l'inclusion compris entre 10 et 23) :
  - en monothérapie : les études **MD-10/Peskind 2004** et **99679**.
  - en bithérapie avec le donépézil (ARICEPT) : l'étude **MD-12**.

- Une **analyse poolée** des études **MD-10/Peskind 2004** et **99679** est présentée**.**

- d'une **méta-analyse** de 6 études comparatives versus placebo d'une durée de 6 mois réalisées chez des patients ambulatoires ayant une forme **modérée à sévère** de la maladie d'Alzheimer (score MMSE < 20). Il s'agit des études MRZ-9605, MD-01, MD-10 et 99679 (monothérapie) et des études MD-02 et MD-12 chez des patients également traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (bithérapie).

- d'une **méta-analyse** du groupe Cochrane des études ayant évalué la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer (1).

Tableau : Méthodologie des études cliniques disponibles, comparatives versus placebo dans les formes légères à modérées

Etude	Niveau de MMSE à l'inclusion	Design	Nombre de patients randomisés	Principaux critères d'efficacité
Etudes cliniques de phase III dans les formes légères à modérées chez des patients ambulatoires				
MD-10	10-22	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 24 semaines	403 PBO : 202 MEM : 201	ADAS-cog CIBIC-plus $ADCS\text{-}ADL_{23}$ NPI
99679	11-23	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 24 semaines	470 PBO : 152 MEM : 318	ADAS-cog CIBIC-plus $ADCS\text{-}ADL_{23}$ NPI
MD-12	10-22	Randomisée vs placebo (patients traités par donépézil, rivastigmine ou galantamine), double aveugle, multicentrique (bithérapie) 24 semaines	433 PBO : 216 MEM : 217	ADAS-cog CIBIC-plus ADCS-ADL23 NPI

Source : Laboratoire LUNDBECK.

Résumé des études comparatives randomisées contre placebo :

3.1.1. Résultats des études MD-10 et 99679

Deux études cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance de la mémantine (EBIXA) à celles d'un placebo durant 6 mois (24 semaines) chez des patients ambulatoires inclus à un stade léger ou modéré de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 10 et 22 dans l'étude MD-10 ; score compris entre 11 et 23 dans l'étude 99679).

La méthodologie de ces études a été comparable. Pour être inclus, les patients devaient répondre aux principaux critères suivants :

- Avoir au moins 50 ans
- Avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer établi à partir des critères NINCDS-ADRDA et du DSM-IV-TR (étude 99679)
- Présenter un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer cohérent avec les résultats d'un scanner ou d'une IRM réalisés au cours des 12 derniers mois
- Avoir un score HIS modifié ≤ 4
- Avoir un score MADRS[1] < 22 (étude MD-10)
- Les patients préalablement traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase devaient avoir interrompu leur traitement au moins 1 mois avant l'inclusion.

Les patients ayant complété les 24 semaines avaient la possibilité de poursuivre leur traitement dans une phase d'extension non comparative, ouverte et optionnelle[2].

Le critère de jugement principal d'efficacité a été l'évolution entre l'inclusion et la fin d'étude (semaine 24) des scores ADAS-Cog (évaluation des fonctions cognitives) et CIBIC-plus (évaluation globale du patient).

L'évolution à 6 mois des score ADCS-ADL (évolution des capacités fonctionnelles) et NPI (évolution des troubles du comportement) ont été des critères secondaires.

Les patients répondeurs ont été définis comme ceux ayant une amélioration cognitive cliniquement considérée comme pertinente (se traduisant par une amélioration du score ADAS-Cog ≤ - 4) et une amélioration ou une stabilisation du domaine global (CIBIC-plus ≤ 4).
Ces critères d'efficacité ont été évalués à l'inclusion et après 1 mois, 2 mois, 3 mois, 18 semaines et 6 mois de traitement.

Résultats de l'étude MD-10

Après une période de pré-sélection de 1 à 2 semaines où les patients ont reçu un placebo (simple aveugle), 201 patients ont été randomisés dans le groupe mémantine et 202 patients dans le groupe placebo. La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg/j de mémantine a été de 1 mois.

Résultats cliniques après 6 mois de traitement

Sur les 403 patients randomisés (âge moyen : 77 à 78 ans ; près de 60% de femmes), 332 patients (soit 82,4%) ont complété l'étude (82,7% pour le groupe placebo et 82,1% pour le groupe mémantine). Les arrêts de traitement ont été le plus souvent liés à la survenue d'un effet

[1] score MADRS : score Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
[2] Seuls les résultats issus de la phase comparative et randomisée de ces études sont pris en compte pour l'analyse des résultats.

indésirable, rapporté chez 5% des patients du groupe placebo et 9,5% des patients du groupe mémantine. A l'inclusion, le score moyen au MMSE a varié de 17,2 (+/- 3,4) à 17,4 (+/-3,7).
Les proportions de patients ayant eu recours antérieurement à un anticholinestérasique (donépézil, rivastigmine, galantamine) avant l'inclusion ont été comparables dans les deux groupes de traitement, comprises entre 62 et 69 % avec une durée de traitement de l'ordre de 5 mois (151 jours).
La dose moyenne journalière de traitement du groupe mémantine a été de 17,9 mg.

- Dans le domaine de la cognition :

Résultat sur le score ADAS-cog (population ITT)

ADAS-cog	Placebo		Mémantine		Différence moyenne (moindres carrés)	P
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)		
Valeur à l'inclusion	198	27,3 (9,74)	195	27,2 (11,01)		
Evolution à S24 (LOCF)	198	1,1 (0,56)	195	-0,8 (0,56)	-1,9	0,003
Evolution à S24 (OC)	162	1,0 (0,62)	160	-0,0 (0,62)	-1,1	0,130

Une **différence moyenne de -1,9** points en faveur du groupe mémantine à l'ADAS-Cog a été mise en évidence, p=0,003 (analyse en LOCF). Aucune différence n'a été mise en évidence selon l'analyse en OC (per protocole)

- Pour l'évaluation globale des patients :

Résultat sur le score CIBIC-plus (population ITT)

CIBIC-plus	Placebo		Mémantine		P
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)	
Valeur à l'inclusion	198	3,7 (0,82)	196	3,8 (0,83)	
Valeur à S24 (LOCF)	197	4,5 (1,06)	196	4,2 (0,96)	0,004
Valeur à S24 (OC)	166	4,5 (1,08)	164	4,2 (1,00)	0,030

Une différence moyenne du score du CIBIC-plus en faveur du groupe mémantine de 0,3 point a donc été mise en évidence, p=0,004. Aucune différence n'a été mise en évidence selon l'analyse en OC (de type per protocole) :

- Aucune différence significative n'a été mise en évidence en faveur du groupe mémantine sur le score ADCS-ADL. Une différence significative en faveur du groupe mémantine par rapport au groupe placebo a été observée pour le score NPI après 6 mois de traitement (p=0,011).

- Analyse des répondeurs

Les résultats selon la réponse au traitement ont varié en fonction de la définition retenue :

Résultats de l'analyse des répondeurs (population ITT/LOCF)

	Placebo	Mémantine	p
Amélioration cognitive (ADAS-cog ≤ -4)	20%	24%	0,396
Amélioration ou stabilisation du domaine global (CIBIC-plus ≤ 4)	51%	67%	0,001
ADAS-cog ≤ - 4 et CIBIC-plus ≤ 4	20%	14%	0,142

Une amélioration ou une stabilisation du domaine global a été observée chez 67% des patients recevant la mémantine et chez 51 % de ceux recevant un placebo, p=0,001.

<u>En conclusion</u> des résultats de l'étude MD-10, la mémantine a eu plus d'effet sur la cognition et l'évaluation globale que le placebo après 6 mois de traitement chez des patients ayant une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer.

La quantité d'effet observée en comparaison au placebo a été faible et la question de sa pertinence clinique se pose. Pour près des 2/3 des patients, une amélioration ou une stabilisation du score d'évaluation globale a été obtenue, mais le nombre de patients répondeurs pour la cognition (définis par score ADAS-Cog ≤4 : 20% sous placebo et 24% sous mémantine, p=0,396) ou pour les deux critères de jugement de l'efficacité (ADAS-Cog ≤ 4 et CIBIC-Plus ≤ 4 : 20% sous placebo et 14% sous mémantine, p = 0,142) n'a pas différé entre les deux traitements.

Résultats de l'étude 99679

Après une période de pré-sélection de 1 à 2 semaines où les patients ont reçu un placebo (simple aveugle), 318 patients ont été randomisés dans le groupe mémantine et 152 patients dans le groupe placebo. La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg/j de mémantine a duré 1 mois.

Résultats après 6 mois de traitement

Sur les 470 patients (âge moyen : 73 à 74 ans ; 59 ,9% de femmes sous placebo et 64,8% sous mémantine), 409 patients (87%) ont complété l'étude : 138 (91%) dans le groupe placebo et 271 (85%) dans le groupe mémantine. Les arrêts d'étude ont été le plus souvent liés à la survenue d'un effet indésirable, rapporté pour 4% des patients du groupe placebo et 9% des patients du groupe mémantine.

Le score moyen au MMSE était de l'ordre de 19 (de 18,6 à 18,9) au moment de l'inclusion. A noter que les scores du MMSE ont correspondu à une population de patients atteints de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, avec une distribution plus marquée vers les patients légers (Rappel : EBIXA n'a pas eu d'indication pour le traitement des stades léger de la MA).

Le recours antérieur à un anticholinestérasique avant l'inclusion était comparable dans les deux groupes de traitement. Il a concerné 36% des patients du groupe placebo et 38% de ceux du groupe mémantine) avec une durée de traitement de l'ordre de 5 mois.

- Dans le domaine de la cognition

La différence observée entre les deux groupes de traitement pour l'évolution moyenne du score ADAS-Cog n'a pas été statistiquement significative.

Résultat sur le score ADAS-cog (population CS24)

ADAS-cog	Placebo		Mémantine		Différence moyenne (moindres carrés)	P
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)		
Valeur à l'inclusion	135	23,9	268	25,5		
Evolution à S24	135	-1,08 (0,54)	268	-1,93 (0,41)	-0,85	0,156

- Pour l'évaluation globale des patients (score CIBIC-Plus)

Aucune différence des scores à l'échelle CIBIC-Plus n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement.

- Aucune différence significative n'a été mise en évidence en faveur du groupe mémantine sur les score ADCS-ADL et NPI (critère secondaires) après 6 mois de traitement.

- Analyse des répondeurs
Les résultats selon la réponse au traitement ont varié en fonction de la définition retenue :

Résultats de l'analyse des répondeurs (population CS24)

	Placebo (n=152)	Mémantine (n=318)	p
Amélioration cognitive (ADAS-cog ≤ -4)	28%	40%	0,028
Amélioration ou stabilisation du domaine global (CIBIC-plus ≤ 4)	62%	66%	0,441
ADAS-cog ≤ -4 et CIBIC-plus ≤ 4	25%	31%	0,246

<u>En conclusion</u>, dans cette étude réalisée chez des patients traités à un stade léger ou modéré de la maladie, les résultats observés ne permettent pas de conclure à un effet clinique de la mémantine supérieur à celui d'un placebo sur l'évolution des scores ADAS-Cog (cognition) et CIBIC-Plus (évaluation globale), après une période de traitement de 6 mois.

3.1.2. Résultats de l'analyse poolée des études MD-10 et 99679
(soumise à l'EMEA)

<u>Méthodologie</u>
Une analyse poolée des données des deux études MD-10 et 99679, de même plan d'étude, a été conduite. Elle a été réalisée chez les patients de la population FAS (Full-Analysis Set) avec une analyse en OC et en LOCF.

<u>Résultats</u>
Sur les 873 patients randomisés (519 dans le groupe mémantine et 354 dans le groupe placebo), 741 (soit 85%) ont terminé les deux études : 436 (84%) patients dans le groupe mémantine et 305 (86%) dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients à l'inclusion a été de 75,5 ans ; la population féminine a représenté environ 60% des effectifs. Le score moyen au MMSE était de 18. La durée de traitement a été en moyenne de l'ordre de 5 mois.
La population retenue pour l'analyse a été de 855 patients (506 dans le groupe mémantine et 349 dans le groupe placebo).

- Pour la cognition évaluée par l'évolution du score ADAS-cog
La différence moyenne observée entre les deux groupes de traitement a été en faveur des patients traités par mémantine à 6 mois (LOCF : -1,24, p=0,004 ; OC : -0,91, p=0,049).
Mais, cet effet, de taille très modeste, a une pertinence clinique discutable.

- Pour l'évaluation globale à l'aide du score CIBIC-Plus
La différence moyenne observée entre les deux groupes de traitement a été en faveur des patients traités par mémantine (LOCF : -0,17, p=0,022 ; OC : -0,16, p=0,047) à 6 mois.
Mais, cet effet, de taille très modeste, a une pertinence clinique discutable.

- En termes de patients répondeurs
La proportion de patients ayant une amélioration d'au moins 4 points des fonctions cognitives et une amélioration ou une stabilisation du domaine global ayant reçu la mémantine (26%) a été supérieure à celle des patients sous placebo (18 %) durant les 3 derniers mois de l'étude (de la semaine 12 à la semaine 24), avec une différence observée de 8 %, p < 0,05.

<u>En conclusion</u>, les résultats de cette analyse poolée réalisée chez des patients à un stade léger à modéré (à partir des études MD-10 et 99679) montre que si la mémantine a eu un

effet supérieur à celui du placebo sur la cognition et l'évaluation globale après 6 mois de traitement, la quantité d'effet de la mémantine sur ces critères d'évaluation a été faible et pose la question de sa pertinence clinique.

Selon des analyses post-hoc, il est possible (Cf. EPAR) que l'effet de la mémantine ait été plus important chez les patients les plus sévèrement atteints et chez ceux ayant déjà reçu un IAChE.

Concernant la répartition des patients en fonction du stade de sévérité, les données complémentaires présentées à l'EMEA ont montré que 58 patients (30%) des patients de l'étude MD-10 et 75 patients (50%) des patients de l'étude 99679 ayant reçu un placebo ont été inclus à un stade léger (MMSE > 20). Dans les groupes traités par mémantine, ils étaient 36% (70 patients) dans l'étude MD-10 et 46,5% (144 patients) dans l'étude 99679.

3.1.3. Résultats de l'étude MD-12

L'objectif de cette étude était de comparer pendant 6 mois l'efficacité et la tolérance de la mémantine (EBIXA) à celles d'un placebo chez des patients ambulatoires ayant une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 10 et 22) et traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (bithérapie).

Méthodologie

Pour être inclus, les patients devaient répondre aux principaux critères suivants :

- Avoir au moins 50 ans ;
- Avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer établi à partir des critères NINCDS-ADRDA ;
- Avoir un score HIS modifié ≤ 4 ;
- Avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer cohérent avec les résultats d'un scanner ou d'une IRM réalisés au cours des 12 derniers mois ;
- Avoir un score MADRS < 22 ;
- Avoir été traités par donépézil, rivastigmine ou galantamine au cours des 6 derniers mois.

Les patients ayant complété les 24 semaines ont eu la possibilité de poursuivre leur traitement dans une phase d'extension non comparative, ouverte et optionnelle (MD-12A).

Les patients ont été randomisés à l'issue d'une période de pré-sélection d'une à deux semaines, où chaque patient a reçu un placebo. Deux groupes de traitement ont été constitués après tirage au sort : 217 patients dans le groupe recevant l'association mémantine/IAChE et 216 dans celui recevant l'association placebo/IAChE.
La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg/j de mémantine a été de 1 mois.

Les critères principaux d'efficacité ont été l'évolution entre l'inclusion et la fin d'étude (semaine 24) du score ADAS-cog et du score CIBIC-plus.

Les scores ADCS-ADL, NPI, RUD et MMSE à 24 semaines ont été évalués comme critères secondaires d'efficacité.

Une analyse selon la réponse au traitement a été faite. Les patients répondeurs ont été définis comme ceux ayant une amélioration cognitive (amélioration du score ADAS-cog ≤ -4) et une amélioration ou une stabilisation du domaine global (CIBIC-plus ≤ 4).

Résultats après 6 mois de traitement
Sur les 433 patients randomisés dans l'étude MD-12, 385 patients (soit 89%) ont terminé l'étude (88% des patients du groupe placebo/traitement par inhibiteur acétylcholinestérase et 89% de ceux du groupe mémantine/ traitement par inhibiteur acétylcholinestérase). Les arrêts d'étude ont

été le plus souvent liés à la survenue d'un effet indésirable, rapporté chez 8% des patients du groupe placebo/IAChE et 6% des patients du groupe mémantine/IAChE.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables pour les critères de l'âge, du sexe, du poids et du niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer (niveau de MMSE).
Tous les patients inclus dans l'étude ont continué leur traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

Traitements antidémentiels antérieurs (population de tolérance)

Traitements antidémentiels antérieurs	Placebo/IAChE (n=216)	Mémantine/IAChE (n=217)
Donépézil	63,4%	71,0%
Rivastigmine	20,4%	15,2%
Galantamine	16,2%	15,2%

La durée moyenne du traitement a été de 155 jours dans le groupe mémantine/IAChE et de 158 jours dans le groupe placebo/IAChE.
La dose moyenne journalière de traitement du groupe mémantine/IAChE a été de 19,5 mg.

- Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes mémantine/IAChE et placebo/IAChE dans le domaine de la cognition (sur le score ADAS-Cog) et à l'évaluation globale (CIBIC-plus). Il en a été de même pour chacun des critères secondaires (score ADCS-ADL, score NPI, score MMSE).

Résultat sur le score ADAS-cog (population ITT)

ADAS-cog	Placebo/IAChE		Mémantine/IAChE		Différence moyenne (moindres carrés)	p
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)		
Valeur à l'inclusion	212	26,8 (9,88)	212	27,9 (10,98)		
Evolution à S24 (LOCF)	213	0,8 (0,45)	214	0,1 (0,45)	-0,7	0,184

Tableau : Résultat sur le score CIBIC-plus (population ITT)

CIBIC-plus	Placebo/IAChE		Mémantine/IAChE		p
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)	
Valeur à l'inclusion	213	3,89 (0,76)	214	3,93 (0,76)	
Valeur à S24 (LOCF)	213	4,42 (0,96)	214	4,38 (1,00)	0,843

<u>En conclusion</u>, l'ajout de 20 mg/j de mémantine à un anticholinestérasique chez des patients à un stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer n'a pas été plus efficace qu'un placebo chez les patients de cette étude. Il n'est donc pas établi qu'une bithérapie associant la mémantine à un IAChE soit plus efficace qu'un traitement par un IAChE seul à ces stades de la maladie d'Alzheimer.

3.1.4. Résultats d'une méta-analyse de 6 études cliniques réalisées **chez des patients à un stade modéré** à **sévère** (demandée par l'EMEA, Cf. EPAR)

Les résultats observés dans les études précédentes ont concerné une population de malades ayant une forme légère (mild) à modérée (moderate) de la maladie d'Alzheimer. L'objectif de la méta-analyse était de démontrer que l'efficacité de la mémantine était plus importante chez les patients débutant le traitement à un stade modéré que chez ceux à un stade léger (où elle paraissait non différente de celle d'un placebo).

Méthodologie
Cette analyse a porté sur les 6 études cliniques randomisées versus placebo d'une durée de 6 mois réalisées chez des patients ambulatoires et diagnostiqués au moment de leur inclusion à un stade modéré, modérément sévère ou sévère de la maladie (score MMSE < 20).

Ont été retenues quatre études en monothérapie (MRZ-9605, MD-01, MD-10 et 99679) et deux études chez des patients traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase à posologie stable (études en bithérapie MD-02 et MD-12).
Ont été évaluées la taille de l'effet et le nombre des patients définis comme répondeurs.

- Analyse des répondeurs
Elle a été réalisée sur la base de deux définitions différentes de la réponse au traitement :

Les patients ayant une aggravation clinique marquée ont été définis comme ceux ayant :

- ADAS-cog ≤ 4 points ou diminution du SIB de 5 points ou plus
- ET déclin du CIBIC-plus
- ET déclin de l'ADL

Les patients ayant une aggravation clinique ont été définis comme ceux ayant :

- Déclin de l'ADAS-cog ou du SIB
- ET déclin du CIBIC-plus
- ET déclin de l'ADL

Résultats
Ces résultats ont concerné 1 826 patients, 959 patients ayant reçu de la mémantine et 867 un placebo.

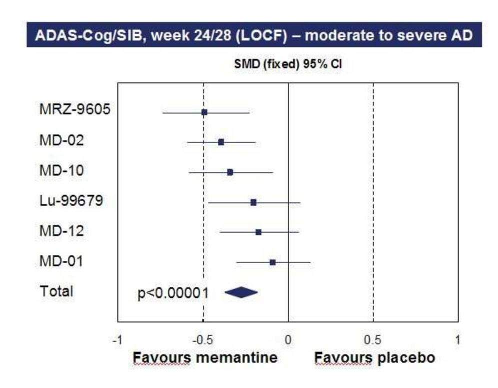
- Evaluation de la taille d'effet
Les résultats concernant les patients inclus à un stade léger ne sont pas présentés par le laboratoire (cf. note complémentaire adressé par le laboratoire en octobre 2006).
Les tableaux et schémas ci-après présentent les résultats pour les domaines cognitif, fonctionnel et global après 6 mois de traitement par la mémantine en monothérapie ou en bithérapie :

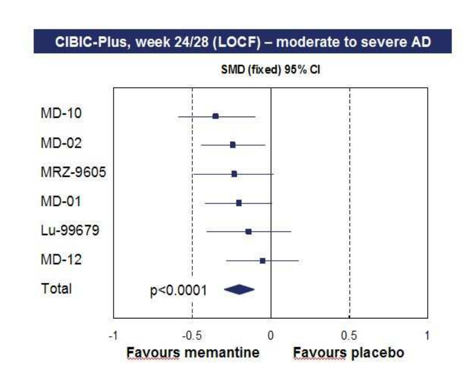
Tableau des résultats en LOCF et en OC

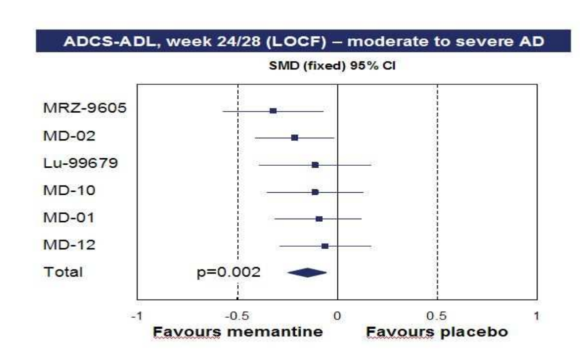
Echelle	Taille d'effet standardisée[3]	95% IC	Test
Analyse LOCF			
ADAS-cog/SIB (fonction cognitive)	-0,28	[-0,37 ; -0,18]	<0,0001
CIBIC-plus (domaine global)	-0,20	[-0,30 ; -0,11]	<0,0001
ADCS-ADL (domaine fonctionnel)	-0,15	[-0,25 ; -0,06]	0,002
Analyse OC			
ADAS-cog/SIB (fonction cognitive)	-0,26	[-0,37 ; -0,16]	<0,0001
CIBIC-plus (domaine global)	-0,22	[-0,32 ; -0,11]	<0,0001
ADCS-ADL (domaine fonctionnel)	-0,18	[-0,28 ; -0,08]	0,0007

[3] La taille d'effet standardisée a été évaluée sur une échelle de -1 à 1. Une valeur comprise entre -0,3 et- 0,5 est considérée comme un effet modéré/moyen du traitement, une valeur comprise entre -0,8 et -1 témoigne d'un effet important du traitement. Cela permet d'établir des comparaisons, quelque soit le domaine étudié.

Résultats issus de la méta-analyse (LOCF)







- Evaluation en fonction du nombre de patients définis comme répondeurs

Résultats de l'analyse des répondeurs (analyse OC)

MMSE	Placebo	Mémantine	Différence	p
Aggravation clinique marquée				
≤ 19	**21%**	**11%**	10%	<0,0001
10 à 19	16%	9%	7%	0,0001
15 à 19	14%	5%	9%	0,0003
Aggravation clinique				
≤ 19	**28%**	**18%**	10%	<0,0001
10 à 19	25%	16%	9%	0,0001
15 à 19	22%	12%	10%	0,0026

En conclusion, cette méta-analyse de 6 études cliniques d'une durée de 6 mois réalisées chez des patients à un stade modéré à sévère de la maladie (MMSE < 20) a montré un effet statistiquement significatif de la mémantine en comparaison au placebo dans les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante dans les trois domaines a été identifiée, les résultats ont montré un effet statistiquement significatif sur la prévention de l'aggravation, puisque deux fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines que ceux traités par la mémantine (21% versus 11%, p < 0,0001). Ces résultats ont contribué à justifier l'extension d'indication aux formes modérées de la maladie.

3.1.5. Résultats de la méta-analyse de la Cochrane (1)

METHODOLOGIE

Date de mise à jour : 22 février 2006

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de la mémantine chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte, quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Critères de jugement
Les critères d'efficacité ont porté sur l'évaluation globale, l'évaluation des fonctions cognitives, l'évaluation fonctionnelle des activités de vie quotidienne, des troubles neuropsychiatriques, les sorties d'essai et les événements indésirables.

Etudes retenues
L'effet de la mémantine chez les patients atteints de forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer a été évalué à partir des études **MD-10**, **99679** et **MD-12** (décrites précédemment).
Les analyses statistiques ont été réalisées sur la population en intention de traiter à partir de la méthode LOCF.

RESULTATS

Résultats chez les patients ayant une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer, après 6 mois de traitement par 20 mg/j de mémantine ou un placebo.

Résultats en faveur de la mémantine :
- L'évaluation globale a été réalisée sur un effectif de 1 281 patients. A l'issue des 6 mois de traitement, une différence significative en faveur de la mémantine a été mise en évidence à partir du CIBIC-plus (échelle comprise entre 0 et 7) : de 0,13 point, IC95%[0,01 ; 0,25], p=0,03.

- L'évaluation des fonctions cognitives mesurée par l'ADAS-cog (échelle comprise entre 0 et 70) a été réalisée sur un effectif de 1 279 patients. A l'issue des 6 mois de traitement, il a été mis en évidence une différence significative en faveur de la mémantine : de 0,99 point, IC95% [0,21 ; 1,78], p=0,01.

- Aucune différence significative n'a été observée sur le taux de sortie d'essai entre les deux groupes. Le tableau ci-après présente le nombre de patients ayant arrêté les études cliniques par groupe de traitement.

Sortie d'essai

Sorties d'essai	Placebo (n, %)	Mémantine (n, %)
Patients ayant arrêté les études cliniques	106/736 (14,4%)	74/570 (13,0%)
OR	1,16	
IC95%	[0,83 ; 1,60]	
P	0,38	

Résultats en défaveur de la mémantine :
- L'évaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne mesurée par l'ADCS-ADL23 a été réalisée sur un effectif de 1 271 patients et n'a pas mis en évidence de différence significative en faveur de la mémantine.

- L'évaluation des troubles neuropsychiatriques, réalisée sur un effectif de 1 252 patients, à partir de l'échelle NPI n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en faveur des patients traités par mémantine : différence de -0,25 points, IC95% [-1,48 ; 0,98], p=0,69.

Concernant la survenue des effets indésirables

- Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le nombre de patients présentant au moins un effet indésirable.
- Il n'a pas été observé de différence sur le nombre de malades ayant une agitation, mais une somnolence plus importante a été soulignée dans l'étude MD-10 (p=0,008).

CONCLUSION

Les auteurs de cette méta-analyse ont conclu à un bénéfice clinique marginal de la mémantine sur l'évolution des troubles cognitifs après 6 mois de traitement chez les patients débutant le traitement à un stade léger à modéré (0,99 point sur les 70 points de l'échelle ADAS-Cog IC_{95} : 0,21 à 1,78, p = 0,01). Cet effet a été détecté sur l'échelle CIBIC (0,28 point sur une échelle à 28 points) mais n'a pas eu d'impact sur le comportement des patients évalués et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités de la vie quotidienne. Par ailleurs, selon l'analyse en OC, aucun effet significatif sur la cognition n'a été mis en évidence.

Environ 2% des patients ayant pris de la mémantine ont eu tendance à moins développer une agitation par rapport à ceux sous placebo (p = 0,04). Cet effet a été faible (et surtout observé chez les patients à un stade modérément sévère ou sévère - Cf. méta-analyse Cochrane à ce stade de sévérité). Aucun effet n'a été mis en évidence chez les patients déjà agités.
La mémantine a été bien tolérée.

Les auteurs de la méta-analyse ne préconisent pas la prescription de la mémantine chez les patients ayant un score MMSE > 15, au vu de ses résultats.

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance concernant la mémantine chez les patients traités en monothérapie à un stade modéré proviennent des deux études cliniques MD-10 et 99679 décrites précédemment et de leurs phases d'extension (99819). Elles portent sur un nombre limité de patients (611 patients), sachant que 159 d'entre eux ont reçu de la mémantine pendant 1 an.

La mémantine est apparue dans ces études bien tolérée en comparaison au placebo et la fréquence des arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables a été faible (entre 5 et 10 % en moyenne). Aucun effet inattendu n'a été mis en évidence et globalement, l'incidence des effets indésirables est apparu plus faible que celle observée chez les patients traités à un stade de sévérité plus avancé (Cf. EPAR).

Les principaux effets indésirables attendus sous mémantine à une posologie comprise entre 10 et 20 mg/j sont des maux de tête, une somnolence, de la constipation et des vertiges. Dans les formes modérées, l'incidence de survenue des hallucinations a été plus faible chez les patients sous mémantine (0,8%) que chez ceux sous placebo (2,6%). Dans les formes sévères, il ne peut être exclu que la mémantine provoque ou aggrave des hallucinations (Cf. RCP).

A noter que le RCP d'EBIXA mentionne la nécessité d'une surveillance particulière chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque sévère ou une hypertension artérielle non contrôlée.

3.3. Conclusion des données cliniques de la mémantine dans les formes modérées de la maladie d'Alzheimer

L'efficacité et la tolérance de la mémantine ont été évaluées au vu des résultats de trois études cliniques randomisées versus placebo, deux ayant été réalisées en monothérapie et une en association au donépézil. L'évaluation a porté sur une période de traitement ne dépassant pas 6 mois.

La mémantine a eu plus d'effet que le placebo sur la cognition et à l'impression clinique globale dans une seule de ces études. Cet effet a été confirmé par la méta-analyse Cochrane, mais avec un bénéfice qualifié de « marginal » sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. Aucun impact sur le comportement des patients et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités de la vie quotidienne n'a été observé.

L'efficacité de la mémantine paraît être du même ordre de grandeur que celle mise en évidence avec les médicaments anticholinestérasiques.

Selon les conclusions de plusieurs rapports réalisés récemment (1-3), la prescription de la mémantine chez les patients à ce stade de sévérité de la maladie (en dehors de protocole de recherche) n'est pas préconisée.

La réalisation d'une étude clinique comparant l'efficacité et les effets indésirables de la mémantine à celles d'un médicament anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine) aurait été possible, éthique et utile (cf. discussion scientifique du rapport de l'EMEA). D'autant que l'intérêt d'associer la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'a pas été établi à ce stade de sévérité de la maladie au vu des résultats de l'étude MD-12.

4 Recommandations de la Commission

Dans le cadre de l'extension d'indication **dans le traitement des formes modérées de la maladie d'Alzheimer** :

4.1 Service médical rendu

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables.

Elle est définie par l'association d'un syndrome démentiel et, à l'examen histologique du cerveau par l'existence de lésions cérébrales spécifiques (perte neuronale , présence de dégénérescences neuro-fibrillaires et de plaques amyloïdes). Le déficit neurochimique le mieux documenté est le déficit du système cholinergique (diminution de synthèse de l'acétylcholine et du nombre de neurones cholinergiques), mais d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont également impliqués, notamment les systèmes monoaminergiques et glutamatergiques.

Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade.

La maladie d'alzheimer est la cause principale des syndromes démentiels dont elle représente les 2/3 des cas.

L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (fugue, délire, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

La médiane de survie des patients ayant une maladie d'Alzheimer est réduite ; elle a été estimée récemment à 5 ans selon le rapport de l'OPEPS, 2005 (4).

Près de 8 patients sur 10 vivent à domicile. L'impact sur les proches est alors aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression), que physique (surmortalité chez les aidants) et financier.
On estime que 70 % des conjoints et 49 % des enfants passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade selon le rapport de l'OPEPS, 2005 (4).

Cette évolution dure en moyenne 5 ans à 10 ans quand la maladie commence à moins de 70 ans, 3 à 4 ans quand elle débute après 80 ans.

Le diagnostic est principalement clinique (critères du NINCDS-ADRDA , critères du DSM-IV) et s'appuie sur des critères révélateurs d'un dysfonctionnement apprécié au terme d'un bilan neurologique, cognitif et comportemental. Quand le malade a recours au système de soins et quand le médecin considère qu'un bilan diagnostique est justifié, les procédures recommandées seraient relativement bien appliquées (5).

En revanche, dans l'étude des 3-Cités (6), des dysfonctionnements importants sont apparus en cas d'absence de recours des malades au système de soins ou en cas de plainte au médecin quand celui-ci ne programme pas le bilan diagnostique. Le recours au médecin diminue nettement avec l'âge et le recours au spécialiste s'effondre après 80 ans passant de 55% à 19,7%. Selon ces résultats, 4 malades sur 5 après 80 ans n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas recours au système de soins, soit parce qu'ils se plaignent de troubles cognitifs sans que le médecin réalise de bilan diagnostique. Un sous-diagnostic est observé également dans d'autres pays (Finlande, Suède, Angleterre, Canada, Etats-Unis). Ces données ont été corroborées par la « Facing dementia survey », une enquête d'opinion réalisée par interview dans 6 pays européens, auprès de 618 aidants familiaux, de 96 malades, de 605 médecins généralistes, de 1 200 personnes de la population générale et 60 décideurs politiques, à l'initiative de Alzheimer International et des laboratoires PFIZER. Au total, non seulement il y aurait très peu de diagnostic de démence par excès, mais une démence sur deux seulement serait actuellement diagnostiquée et 1 cas sur 3 seulement au stade précoce. La maladie serait particulièrement ignorée dans la population des sujets de plus de 85 ans.
Le diagnostic à un stade très précoce, c'est-à-dire quand la maladie est peu apparente cliniquement avec des troubles cognitifs légers (mild cognitive impairment ou MCI) est du domaine de la recherche. Ce stade ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle et ne justifie pas actuellement de dépistage.
En revanche, la détection ou repérage des malades au stade précoce quand la maladie est avérée (jusqu'à un MMS de 20, phase pouvant durer de 1 à 3 années) fait actuellement défaut.

On ne dispose pas en France d'un registre de population ou d'indicateurs de sécurité sanitaire fiable permettant de déterminer la prévalence et l'incidence des démences en France.
Ce nombre est estimé à partir d'études épidémiologiques. Il y aurait en France actuellement 860 000 personnes ayant une démence et 220 000 nouveaux cas par an dont les 2/3 auraient une maladie d'Alzheimer. La moitié des cas survient après 85 ans. Environ 335 000 personnes auraient actuellement une démence sévère avec environ 150 000 nouveaux cas de démence sévère chaque année. Il est possible que ces données sous-estiment la réalité. La maladie d'Alzheimer apparaît plus fréquente chez les femmes que les hommes.

- La mémantine agit sur les symptômes de la maladie. Elle n'a pas d'effet établi sur la progression de la maladie.

- Alternatives à la prescription de la mémantine :
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses dans les formes modérées à modérément sévères : les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine et rivastigmine).
Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer.

La prescription de psychotropes (antipsychotique, antidépresseur notamment) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients.
La prescription des médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Elle ne la résume pas. D'autres types d'interventions, non médicamenteuses, pourraient être utiles aux patients (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, …). Leur objectif serait de stimuler les capacités restantes du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie. Leur validation scientifique est à l'étude.

La prise en charge des patients nécessite une coordination avec les acteurs sociaux.
Soixante pour cent (60%) des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Le rôle des « aidants familiaux »[4] est essentiel dans la prise en charge des malades : ils contribuent

---

[4] A compter de janvier 2007, un congé de soutien familial d'une durée de 3 mois à 1 an sera accessible aux aidants exerçant une activité professionnelle.

notamment au soulagement et au réconfort des patients et au maintien dans leur cadre de vie habituel.

Intérêt de santé publique attendu :
Le fardeau de santé publique représenté par la maladie d'Alzheimer est majeur compte tenu :
- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des patients.
Dans la sous-population des patients atteints d'une forme modérée de cette maladie, le fardeau est important.
L'amélioration de la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan maladie d'Alzheimer 2004-2007).
Les études disponibles montrent l'existence d'un bénéfice marginal dans les formes modérées de la maladie d'Alzheimer, évalué sur des critères de substitution sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. La corrélation de ce bénéfice à des critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité n'a pas été établie. De plus, aucune comparaison d'EBIXA aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase n'est disponible. Sa place dans la stratégie thérapeutique pour les formes modérées est donc difficile à déterminer.
Aucun élément ne permet de repérer les patients qui pourraient tirer un bénéfice de ce traitement dans les formes modérées.
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EBIXA dans cette extension d'indication.

- Le rapport efficacité/effets indésirables de la mémantine est modeste.

- Elle peut être prescrite en 1ère ou en 2ème intention.

- En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte-tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par EBIXA dans son extension d'indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades modérés est mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale des patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments actuels (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL) ; (rivastigmine : EXELON) ; (mémantine : EBIXA) ont une place dans la prise en charge des patients.

Ils participent comme outil thérapeutique à l'élaboration et à la mise en oeuvre d'une prise en charge globale du patient.
Les médicaments ont montré un effet symptomatique sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer à court terme (6 mois dans la majorité des études).
Leur capacité à ralentir la progression de la maladie n'a pas été établie. Leur capacité à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes, notamment des neuroleptiques n'est pas établie.

Dans les études cliniques, environ un tiers des patients tire un bénéfice du traitement par un IAChE ou par la mémantine. Mais ces patients ne sont pas repérables et la définition de la réponse n'est pas consensuelle.

Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses et l'utilisation des médicaments est aujourd'hui largement empirique :
- dans les formes légères, modérées et modérément sévères de la maladie, une monothérapie par un IAChE (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en 1ère intention. En cas d'intolérance à l'un des IAChEs, le remplacement par un autre IAChE peut être proposé.
Dans les formes modérées et modérément sévères, la mémantine peut représenter une alternative aux IAChEs chez certains patients. Au stade modéré de la maladie, son efficacité est moins bien établie (cf. analyse des données cliniques) que celle des IAChEs et sa place est discutée par les experts. Selon plusieurs rapports d'évaluation technologique récents (rapport du SIGN de 2006 (2) ; rapport du NICE, technology appraisal guidance 19, 2006 (3)), l'utilisation de la mémantine n'est pas préconisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

- dans les formes sévères de la maladie, seule la mémantine/EBIXA est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un IAChE bien tolérée est souhaitable.

L'association de la mémantine à un IAChE (bithérapie) peut aussi se discuter sachant que le bénéfice clinique attendu de la bithérapie est faible, que seule l'association de la mémantine à 10 mg/j de donépézil a été évaluée (dans une seule étude disponible dont la transposabilité est discutable) et que cette association ne s'est pas révélée être plus efficace qu'une monothérapie par donépézil chez des patients à un stade léger (mémantine hors AMM) ou modéré.

La question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à discuter en cas d'intolérance aux médicaments ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'alzheimer. Les modalités d'arrêt ne font pas l'objet d'un consensus entre les experts.

Notes
- Rapport du SIGN, 2006 (2)
Le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN : Management of patients with dementia - 86). A national clinical guideline) a récemment considéré que les études cliniques contrôlées et randomisées examinées entre 1997 et 2004 ne permettaient pas de justifier et donc de recommander l'utilisation de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades modérés (« moderate ») à sévère (« severe »), du fait d'un effet sur les symptômes cognitifs et sur le retentissement sur les activités de la vie quotidienne qualifiée de faible (« small »), cliniquement non pertinent et incertains, ou insuffisants (symptômes associés).

- Rapport du NICE, technology appraisal guidance 19, 2006 (3)
Selon un rapport récent (novembre 2006) d'évaluation technologique à caractère médico-économique réalisée par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) sur la prise en charge de la maladie d'Alzheimer par les anticholinestérasiques et par la mémantine, l'utilisation de la mémantine chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade modérément sévère (« moderately severe », MMSE < 14) à sévère (« severe », MMSE < 10) ne se justifie pas en dehors de protocole de recherche. Le NICE a considéré notamment que les données cliniques étaient insuffisantes actuellement pour déterminer l'efficacité clinique (« the clinical effectiveness ») de la mémantine chez ces patients.

4.4. Population cible

La population cible de la mémantine (EBIXA) est définie par les patients ayant une forme modérée de la maladie d'Alzheimer.

Selon le rapport de l'OPEPS de juillet 2005 (4), la prévalence de la maladie d'Alzheimer en France est de 856 000 personnes de plus de 65 ans, le nombre annuel de nouveau cas est d'environ 160 000.
La prévalence des formes modérées à sévères serait de 443 000 personnes de plus de 75 ans en France dont environ 180 000 sont des formes modérées.

Selon les experts, la prescription de la mémantine à ce stade de la maladie n'est envisageable qu'après échec ou intolérance des IAChEs (avis des experts). On ne dispose pas de données d'utilisation permettant de quantifier cette sous-population de patients qui pourrait bénéficier d'un traitement par la mémantine au stade modérée de la maladie d'Alzheimer.

4.5. Recommandations de la Commission

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/56 et sol buvable) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivité et divers services publics (tous les conditionnements) dans l'extension d'indication : traitement des patients atteints d'une forme **modérée** de la maladie d'Alzheimer et à la posologie de l'A.M.M.

<u>Conditionnements</u> : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

<u>Taux de remboursement</u> : 65%

Références

1. McShane R, Aerosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 2.

2. Scottish Intercollegiate guidelines network. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.

3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. NICE technology appraisal guidance 111. London: NICE; 2006.

4. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Paris: Assemblée Nationale ; Sénat; 2005.

5. Dartigues JF, Douet C, Rey M, Sencey M, Pigeon M, Sardin F*, et al.* Prescription des anticholinesthérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi. Rev Neurol 2005;161(10):957-62.

6. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 2003;22(6):316-25.